Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff)

Tierexperimentelle Untersuchungen über die antiarrhythmische Wirkung von Aprindin und Disopyramid

Ihr Einfluß auf funktionelle Refraktärzeit und Kontraktionskraft isolierter Herzpräparate und auf Digitalisarrhythmien am Meerschweinchen in situ

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Bernd Rosenkranz

1977

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0084

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. med. K. Greeff)

Tierexperimentelle Untersuchungen über die antiarrhythmische Wirkung von Aprindin und Disopyramid

Ihr Einfluß auf funktionelle Refraktärzeit und Kontraktionskraft isolierter Herzpräparate und auf Digitalisarrhythmien am Meerschweinchen in situ.

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt

von

Bernd Rosenkranz

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: i.A.
Prof. Dr. H. Schadewaldt
(Prodekan)

Referent

gez.: Prof. Dr. K.E. Wirth

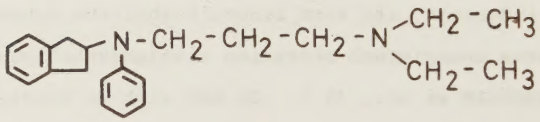
Korreferent

gez.: Prof. Dr. L. Seipel

Einleitung

Aprindin (AC 1802, Amidonal^{R}), N- [3-(diäthyl-amino)-propyl]-N-phenyl-2-indanamin, ist eine Lidocain-ähnliche Substanz mit einer etwa zwanzigfach stärkeren lokalanästhetischen Wirkung (GEORGES et al., 31). Es hat sich in klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen bei der Behandlung folgender Rhythmusstörungen als wirksam erwiesen: supraventrikuläre Tachykardien (63), Kammerextrasystolen (12, 13, 23, 31, 50, 53, 64), supraventrikuläre Extrasystolen (13, 50), sowie einige Fälle von Glykosid-bedingten Arrhythmien (27, 28, 31, 50, 53). Hingegen ließ sich keine Wirksamkeit bei Vorhofflimmern nachweisen (12, 13). Tierexperimentelle Untersuchungen lassen auf eine geringe Toxizität schließen (30). Bei einigen Patienten sind unter der Therapie mit Aprindin als schwerwiegende Nebenwirkungen allerdings toxische Leberschädigungen bzw. Agranulozytosen beobachtet worden (11, 55, 103). Außerdem beschrieben mehrere Autoren (12, 13, 23, 24, 29, 50) neurologische Nebenwirkungen wie Schwindel, Intentionstremor, Gangunsicherheiten, Doppelsehen und selten Wesensveränderungen. Diese Nebenwirkungen waren nach Dosisreduktion reversibel. BREITHARDT et al. (13) beobachteten bei einigen Patienten das Auftreten eines AV-Blocks I. Grades. NIEDERBERGER et al. (64) fanden nach Aprindingabe bei Patienten mit

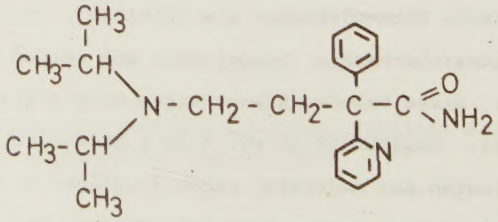
koronarer Herzkrankheit oder nach überstandener Myokarditis eine Abnahme der Leistungsfähigkeit.



APRINDIN

Aprindin wird aus dem Magen-Darm-Trakt aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften fast vollständig resorbiert (12, 50, 69). Die Plasma-Halbwertszeit beträgt bei oraler oder intravenöser Gabe beim Menschen nach MURPHY (61) und FASOLA und CARMICHAEL (24) 20 bis 30, nach KESTELOOT et al. (50) etwa 70 Stunden.

Disopyramid (SC 7031, Rythmodul^{R}), 4-diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramid besitzt eine andere chemische Struktur als die bisher bekannten Antiarrhythmika. Seine Wirkung wurde zum erstenmal 1962 von MOKLER und VAN ARMAN



DISOPYRAMID

(59) beschrieben. Diese Autoren fanden am Herzmuskel des Hundes einen chinidin-artigen Effekt. Mehrere Autoren konnten diesen Befund bestätigen (47, 78, 86, 92). In klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich eine Beeinflussung der folgenden Rhythmusstörungen: Vorhof-Tachykardien (18, 34, 66, 96), Vorhofflimmern (21, 38, 66, 77, 85), supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen (4, 18, 21, 34, 59, 66, 96), Kammer-Tachykardien (96), absolute Arrhythmien (18, 34), Arrhythmien nach Myokardinfarkt (43), sowie mehrere Fälle von Digitoxin-bedingten Arrhythmien (16, 18, 59, 85, 92). Als Nebenwirkungen fanden sich in seltenen Fällen ein AV-Block I. Grades bei hoher Herzfrequenz, ein ventrikulärer Leitungsblock, Schwindel oder allergische Reaktionen (47). Nach PERRIN et al. (66) läßt sich Disopyramid aufgrund seiner guten Verträglichkeit über eine lange Behandlungsdauer anwenden. Bei oraler Gabe erfolgt nach RANNEY et al. (68) eine schnelle und fast vollständige Resorption aus dem Darm. Beim Menschen fanden diese Autoren nach oraler Gabe eine Plasma-Halbwertszeit von 7 Stunden.

In dieser Arbeit soll der Einfluß der beiden Antiarrhythmika Aprindin und Disopyramid auf die Kontraktionskraft und die funktionelle Refraktärzeit des isolierten Meerschweinchen-Vorhofs untersucht und mit der Wirkung von Lidocain (HEEG

et al., 39, STEIGER, 90, Übersicht bei ROSEN et al., 73) verglichen werden.

Am narkotisierten Meerschweinchen wurde die Wechselwirkung gegenüber Digitalisglykosiden geprüft. Mehrere Autoren fanden nach Gabe von Aprindin (12, 13, 35, 69, 81, 82) bzw. von Disopyramid (16, 17, 21, 68) analog zum Digitoxin eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit. Aus diesem Grund war es von Interesse,zu untersuchen, ob diese beiden Substanzen im Tierversuch das Auftreten von Digitalis-arrhythmien verhindern bzw. verzögern oder ob sie durch eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit das Auftreten eines AV-Blocks begünstigen (vgl. DREIFUS, 20) und damit die Digitalistoxizität erhöhen. Als Vergleichssubstanzen dienten Phenytoin, das heute als bester Antagonist bei Digitalis-bedingten Arrhythmien gilt (19, 48, 97, 98), sowie Verapamil (Übersicht bei KRIKLER, 52 und ROSEN et al., 75). Die Wirksamkeit des Verapamils als Calcium-Antagonist bei Strophanthin-bedingten Arrhythmien wurde erstmals 1964 von MELVILLE et al. (58) beschrieben.

Es wird angenommen, daß der toxische Effekt der Digitalis-Glykoside auf einer Hemmung der Na^+-K^+-aktivierten ATPase beruht (74). Daher sollte untersucht werden, ob Aprindin bzw. Disopyramid ebenfalls einen Effekt auf die Aktivität dieses Enzyms besitzen.

Methodik

1. Untersuchungen am isolierten Meerschweinchen-Vorhof

Der Einfluß der Antiarrhythmika auf Refraktärzeit und Kontraktionskraft des Herzmuskels wurde an isolierten linken Herzohren von männlichen Meerschweinchen (Gewicht 215 bis 400 g; $\bar{x}$ = 315 g) untersucht. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet und sofort aus der A. carotis entblutet. Anschließend wurde das Herz entnommen und das linke Herzohr in Carbogen-durchströmter (95 % O_2, 5 % CO_2) Krebs-Henseleit-Lösung abpräpariert. Die Lösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 117,24 mM, KCl 4,72 mM, $CaCl_2$ 2,54 mM, $MgSO_4$ 2,45 mM, KH_2PO_4 1,20 mM, Glucose 11,10 mM, $NaHCO_3$ 25 mM.

Das Präparat befand sich in einem 60 ml fassenden temperierbaren Badgefäß, das mit Carbogen-durchströmter Krebs-Henseleit-Lösung von 30° C gefüllt war. Der Muskel war mit Hilfe eines Seidenfadens zwischen einem isometrischen Statham-Element (Kraftaussteuerung $\pm$ 30,0 g, Wegaussteuerung $\pm$ 0,06 mm) und einem rechtwinkligen Plexiglasbügel mit einer Vorbelastung von 1 g eingespannt. Das Statham-Element war über einen Verstärker mit einem Registriergerät (Hellige) verbunden, das die Amplitude der isometrischen Kontraktionen fortlaufend aufzeichnete. Über zwei auf dem Plexiglasbügel befestigte Elektroden wurde das Präparat mit

einer konstanten Frequenz von 1 Hz bei 3 msec Impulsdauer und 25 V Impulsspannung gereizt.

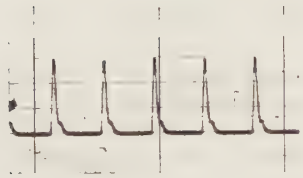
Nachdem sich nach mehrmaligem Badwechsel eine konstante Kontraktionsamplitude eingestellt hatte, wurde zunächst die funktionelle Refraktärzeit des unvorbehandelten Muskels nach der von GOVIER (32) beschriebenen Methode gemessen. Zu diesem Zweck wurde das Präparat mit identischen Doppelimpulsen gereizt, wobei der zweite Impuls gerade so weit von dem ersten verschoben wurde, daß durch den zweiten Reiz die Amplitude der nachfolgenden Kontraktion vergrößert wurde (postextrasystolische Potenzierung, vergl. STEIGER, 90) (vergl. Abb. 1).

Anschließend wurde das Präparat wieder mit Einzelimpulsen gereizt. Nachdem sich eine konstante Kontraktionsamplitude eingestellt hatte, wurde das Antiarrhythmikum zugegeben und die maximale Änderung der Kontraktionskraft bestimmt (vergl. Abb. 2). 10 min nach Zugabe des Antiarrhythmikums wurde das Präparat erneut mit Doppelimpulsen gereizt. Da die funktionelle Refraktärzeit nach Zugabe von Aprindin in Übereinstimmung mit den Befunden von CARMELIET und VERDONCK (15) über längere Zeit kontinuierlich zunahm, wurde die Refraktärzeit für jede Substanz nach 13, 15 und 17 min bestimmt und dann aus diesen drei Meßwerten der Mittelwert errechnet.

Einige Meerschweinchen wurden mit Reserpin vorbehandelt. Diese erhielten 48 und 24 Std. vor dem Versuch je 1 mg/kg Reserpin i.m. injiziert.

1. Abstand zwischen zwei Einzelimpulsen 121 msec:
   Der zweite Imuls bewirkt in unregelmäßigen Abständen eine angedeutete Extrasystole (s.Pfeil!); die folgende reguläre Kontraktion ist in Form einer postextrasystolischen Potenzierung verstärkt.

2. Impulsabstand 123 msec:
   Auftreten einer angedeuteten Extrasystole nach jedem zweiten regulären Schlag.



3. Impulsabstand 124 msec:
   Hinter jedem regulären Schlag tritt eine Extrasystole mit anschließender postextrasystolischer Potenzierung auf. Der hierzu erforderliche Impulsabstand liegt also außerhalb der funktionellen Refraktärzeit.

Abb.1: Bestimmung der funktionellen Refraktärzeit des isolierten Meerschweinchenvorhofs (Papiervorschub 10 mm/sec)

1. Abnahme der Kontraktionskraft des isolierten Vorhofs nach Zugabe von Aprindin (8 mg/l) (s. Pfeil!)

2. Zunahme der Kontraktionskraft nach Zugabe von Disopyramid (1 g/l)

Abb.2: Änderung der Kontraktionskraft des isolierten Vorhofs nach Zugabe eines Antiarrhythmikums (Papiervorschub 10 mm/min)

2. Untersuchungen an narkotisierten Meerschweinchen

Männliche Meerschweinchen zwischen 250 und 450 Gramm ($\bar{x}$ = 330 g) wurden durch i.p. Injektionen von 1,75 g/kg Urethan (250 mg/ml) narkotisiert. Anschließend wurde eine Tracheotomie durchgeführt und eine Starling-Atempumpe angeschlossen. In die linke V. jugularis wurde ein PVC-Katheter (Außendurchmesser 0,95 mm) eingebunden. Das EKG (Ableitung I) wurde durch s.c. eingestochene Elektroden abgeleitet und auf einem Oszillographen sowie einem Schreiber (Fa. Hellige) registriert.

Digitoxin wurde in Äthanol gelöst, anschließend mit Pyridin versetzt und mit destilliertem Wasser verdünnt. Die Endlösung, bestehend aus 24 Vol% Äthanol und 2 Vol% Pyridin, enthielt 250 µg/ml Digitoxin. Phenytoin wurde in einer Konzentration von 10 mg/ml in 10 mM NaOH gelöst. Verapamil, Aprindin und Disopyramid lösten sich in destilliertem Wasser in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Die Untersuchungen wurden in vier verschiedenen Versuchsreihen durchgeführt:

1. Kontrollversuche:

   Infusion von Digitoxin bis zum Kammerstillstand (Asystolie) (Infusionsgeschwindigkeit 560 µg/h).

   Registriert wurden: a) diejenige Digitoxindosis, bei der Extrasystolen bzw. ein AV-Block II. oder III. Grades

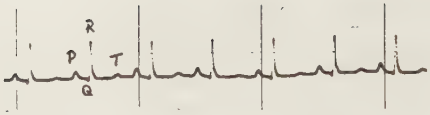
auftraten (Arrhythmiedosis) und b) die Dosis, nach der Kammerstillstand von mindestens 10 sec Dauer eintrat (Asystoliedosis).

2. Digitoxininfusion wie bei Kontrolltieren und Gabe des Antiarrhythmikums bei Auftreten einer wechselnden Dauer der Diastole (s. Abb. 3).

   Dies wurde als erstes Anzeichen einer Rhythmusstörung interpretiert (vergl. SEKIYA und VAUGHAN WILLIAMS, 85). Die Digitoxininfusion wurde während der etwa zwei min dauernden Zugabe des Antiarrhythmikums unterbrochen. Anschließend wurde das Glykosid bis zum Eintritt des Kammerstillstands weiter infundiert. Arrhythmie- und Asystoliedosis wurden wie bei den Kontrollversuchen bestimmt.

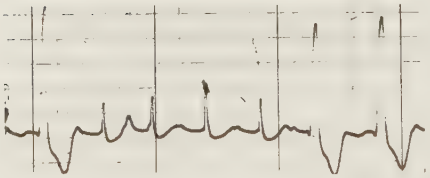
3. Digitoxininfusion wie bei den Kontrollversuchen und Injektion des Antiarrhythmikums beim Auftreten von Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks II. oder III. Grades.

4. Injektion des Antiarrhythmikums 5 bzw. 30 min vor Beginn der Digitoxininfusion und Bestimmung der Arrhythmie- und Asystoliedosis.

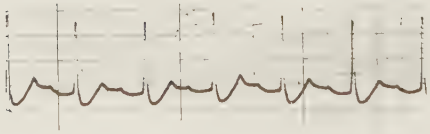


1. Kontroll-EKG vor Beginn der Digitoxininfusion

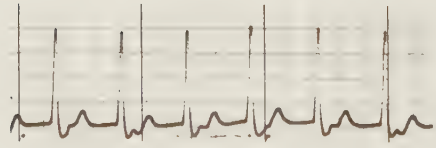
2. Glykosidbedingte EKG-Veränderungen: muldenförmige ST-Senkung, wechselnde Dauer der Diastole (s. Pfeile)



3. Arrhythmien: gehäufte Extrasystolen



4. Beseitigung der Arrhythmien nach Gabe von 1,0 mg/kg Disopyramid



5. AV-Block I.Grades nach Gabe von 3,0 mg/kg Aprindin

Abb.3: Beeinflussung des EKGs des narkotisierten Meerschweinchens durch Digitoxininfusion bzw. Antiarrhythmika

3. Einfluß auf die Na^+-K^+-aktivierte ATPase

Die Na^+-K^+-aktivierte ATPase wurde nach der von BORSCH-GALETKE et al. (8) beschriebenen Methodik aus Meerschweinchennieren isoliert. Das Inkubationsmedium enthielt in einem Endvolumen von 1,3 ml 0,1 ml Enzymsuspension sowie 50 mM Imidazolpuffer (pH 7,0), 3 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 15 mM KCl und 3 mM ATP-Na_2. g-Strophanthin, Aprindin bzw. Disopyramid wurden dem Medium in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt.

Nach 10-minütiger Inkubation bei 37^o C wurde die Reaktion durch Zugabe von 0,1 ml 70 % Perchlorsäure im Eisbad gestoppt. Dann wurden die Ansätze zentrifugiert, und in 0,5 ml des Überstandes wurde das abgespaltene Phosphat nach der von FISKE und SUBBAROW (26) angegebenen Methode bestimmt.

Die Proteinkonzentration der Enzymsuspension wurde nach der Biuret-Methode ermittelt.

4. Statistik

Bei jeder Versuchsserie wurden der Mittelwert ($\bar{x}$) und der Standardfehler des Mittelwerts ($s_{\bar{x}}$) berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des t-Tests. Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten wurden als signifikant gewertet, wenn $p < 0{,}05$ war.

5. Verwendete Substanzen

Aprindin-Hydrochlorid (Fa. Christiaens, Brüssel)
(Molekulargewicht 358)

Disopyramid-Phosphat (Fa. Searle & Co., Chicago)
(Molekulargewicht 437)

Verapamil-Hydrochlorid (Fa. Knoll AG, Ludwigshafen)
(Molekulargewicht 490)

Diphenylhydantoin-Natrium (Fa. Nordmark, Hamburg)
(Molekulargewicht 274)

Lidocain-Hydrochlorid (Fa. Astra Chemicals GmbH, Wedel)
(Molekulargewicht 234)

Digitoxin (Fa. Merck, Darmstadt)
(Molekulargewicht 765)

Reserpin (Serpasil der Fa. Ciba AG, Wehr, Baden)
(Molekulargewicht 609)

g-Strophanthin (Fa. Merck, Darmstadt)
(Molekulargewicht 584).

Ergebnisse

1. Untersuchungen am isolierten Meerschweinchenvorhof

In Tab. 1 und Abb. 4 sind unsere Versuchsergebnisse über den Einfluß von Aprindin, Disopyramid und Lidocain auf die funktionelle Refraktärzeit des isolierten Vorhofs dargestellt. Alle drei Antiarrhythmika verlängern die Refraktärzeit konzentrationsabhängig. Dabei liegt die Aprindinkonzentration, die zu einer Zunahme der Refraktärzeit um 50 % führt, deutlich unter den dafür erforderlichen Lidocain- und Disopyramidkonzentrationen.

Tab. 2 und Abb. 5 zeigen, daß Aprindin einen bedeutend stärkeren negativ inotropen Effekt besitzt als Lidocain. Nach Gabe von Disopyramid wird die Kontraktionskraft des isolierten Vorhofs gesteigert. Dieser Effekt kann bei Tieren, die 48 und 24 Stunden vor dem Versuch je 1 mg/kg Reserpin injiziert erhalten haben, jedoch nicht mehr nachgewiesen werden.

Substanz	Badkonzentration [µM]	Funktionelle Refraktärzeit: Kontrollwert [msec]	Funktionelle Refraktärzeit: nach Gabe des Antiarrhythmikums [msec]	Änderung [msec]	Änderung [%]
Aprindin	2,5	118,1 ± 9,1	135,4 ± 7,5	+17,3 ± 5,4	+15,4 ± 4,9
	8,4	113,6 ± 7,9	189,7 ± 41,7	+76,1 ± 33,9	+62,2 ± 24,2
	14,0	114,6 ± 8,9	189,2 ± 34,6	+74,7 ± 26,9	+62,1 ± 17,4
	22,4	112,2 ± 9,4	201,1 ± 29,2	+89,0 ± 20,3	+74,8 ± 12,1
Disopyramid	2,1	126,3 ± 9,7	131,3 ± 9,2	+5,0 ± 2,0	+4,2 ± 2,0
	6,9	118,9 ± 3,9	128,6 ± 6,7	+9,7 ± 5,8	+8,2 ± 4,8
	18,3	126,2 ± 6,5	152,9 ± 14,9	+26,7 ± 8,8	+20,3 ± 6,4
	114,4	113,5 ± 16,5	187,2 ± 27,3	+73,7 ± 11,5	+65,6 ± 5,3
Lidocain	12,8	118,2 ± 9,2	133,5 ± 11,9	+15,3 ± 3,4	+12,7 ± 2,1
	34,2	121,8 ± 7,3	166,1 ± 17,4	+44,4 ± 10,3	+35,5 ± 5,8
	213,7	120,2 ± 7,7	365,1 ± 63,9	+244,9 ± 57,0	+198,4 ± 34,8

Tabelle 1: Einfluß der Antiarrhythmika auf die funktionelle Refraktärzeit des isolierten Vorhofs ($n = 4$ $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

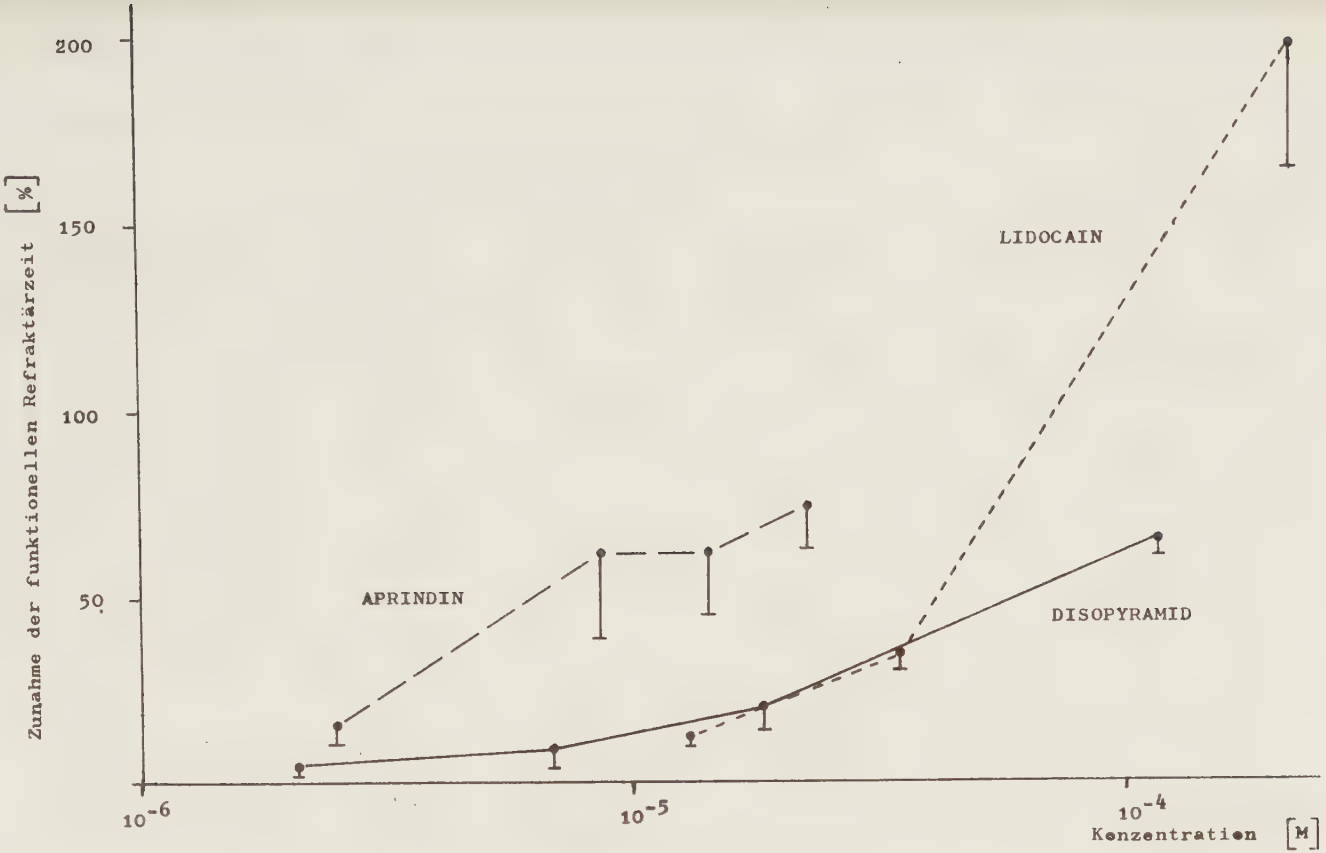


Abb. 4: Beeinflussung der funktionellen Refraktärzeit des isolierten Meerschweinchenvorhofs durch Aprindin, Disopyramid bzw. Lidocain

Substanz	n	Badkonzentration [M]	Kontraktionskraft Kontrollwert [msec]	Kontraktionskraft nach Gabe des Antiarrhythmikums [msec]	Änderung [msec]	Änderung [%]
Aprindin	4	2,5	0,90 ± 0,17	0,84 ± 0,17	-0,06 ± 0	-7,3 ± 1,2
	4	8,4	1,17 ± 0,10	1,04 ± 0,11	-0,13 ± 0,05	-11,3 ± 3,7
	4	14,0	1,36 ± 0,21	1,16 ± 0,23	-0,20 ± 0,04	-15,6 ± 4,3
	4	22,4	1,55 ± 0,15	0,81 ± 0,08	-0,74 ± 0,13	-47,1 ± 5,2
Disopyramid	4	2,1	1,88 ± 0,23	1,98 ± 0,26	+0,10 ± 0,04	+4,7 ± 1,1
	4	6,9	1,78 ± 0,31	1,86 ± 0,30	+0,08 ± 0,01	+4,9 ± 1,1
	4	18,3	1,51 ± 0,30	1,66 ± 0,29	+0,15 ± 0,07	+11,3 ± 5,5
	4	114,4	1,77 ± 0,54	2,02 ± 0,56	+0,24 ± 0,03	+17,0 ± 3,8
Lidocain	4	12,8	1,82 ± 0,44	1,80 ± 0,44	-0,02 ± 0,03	-1,7 ± 1,9
	4	34,2	2,16 ± 0,60	2,01 ± 0,54	-0,15 ± 0,06	-6,1 ± 1,4
	4	213,7	2,11 ± 0,51	1,65 ± 0,36	-0,46 ± 0,16	-19,8 ± 2,8
Disopyramid nach Reserpin-vorbehandlung	3	18,3	1,96 ± 0,51	1,95 ± 0,46	-0,01 ± 0,05	-0,7 ± 1,7
	2	45,8	2,18 ± 0,69	2,03 ± 0,62	-0,15 ± 0,07	-6,6 ± 1,2
	3	114,4	1,87 ± 0,35	1,76 ± 0,36	-0,12 ± 0,03	-6,7 ± 2,0

Tabelle 2: Einfluß der Antiarrhythmika auf die Kontraktionskraft des isolierten Vorhofs ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

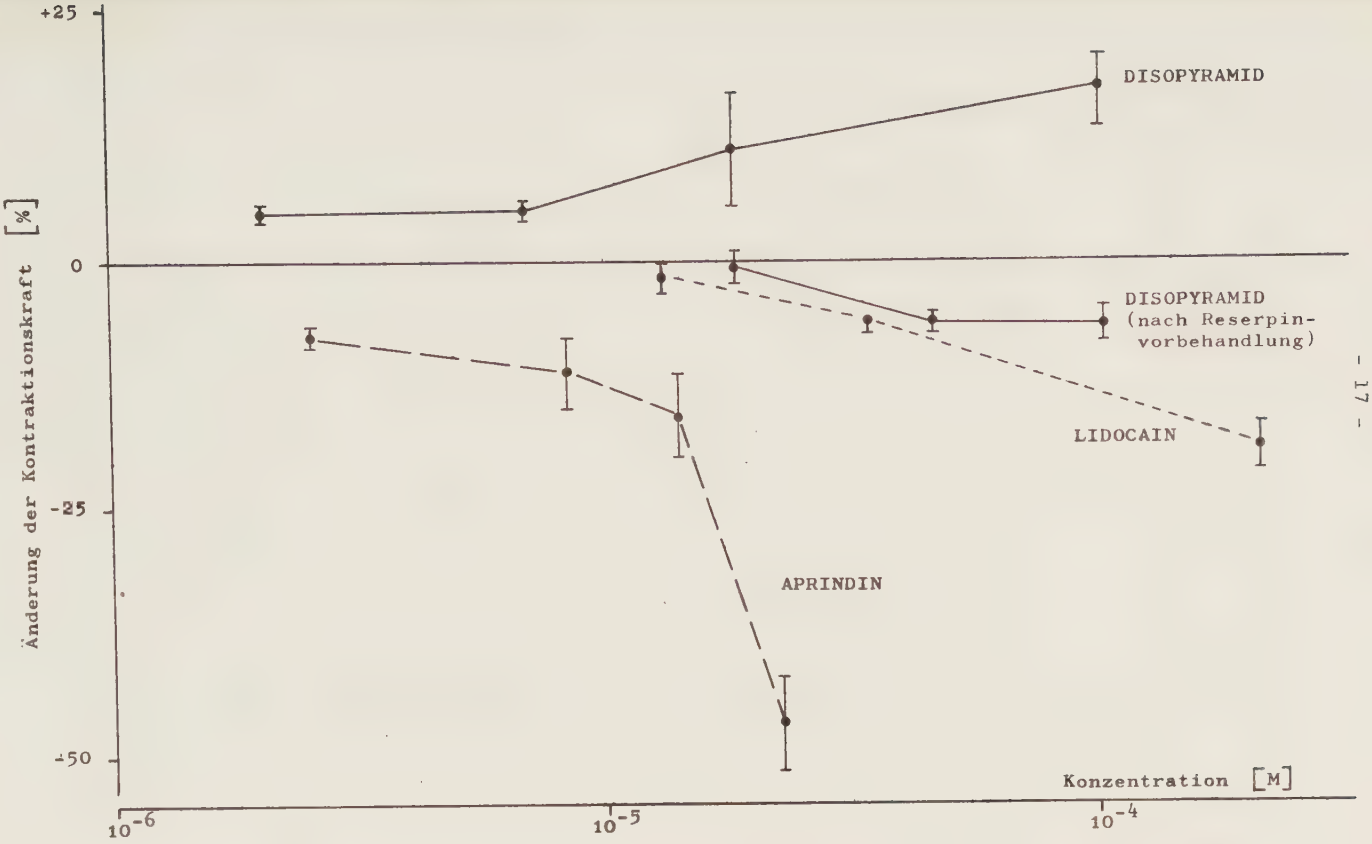


Abb. 5: Prozentuale Änderung der Kontraktionskraft nach Zugabe von Aprindin, Disopyramid bzw. Lidocain

2. Untersuchungen am narkotisierten Meerschweinchen

a) Einfluß der Antiarrhythmika auf Digitoxin-bedingte Arrhythmien

Aprindin

Tab. 3 zeigt die Wirkung von Aprindin auf die Toxizität des Digitoxins. Bei Injektion des Antiarrhythmikums nach Auftreten von Arrhythmien, d.h. von gehäuften Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks II. oder III. Grades, führte Aprindin in Dosen von 1 oder 3 mg/kg nur in 4 von 10 Fällen zu einer Beseitigung der Rhythmusstörungen. In 6 Fällen verlängerte es die AV-Überleitungszeit bis zum AV-Block III. Grades. Die Asystoliedosis des Digitoxins wurde durch 1 mg/kg Aprindin nicht verändert und durch 3 mg/kg signifikant gesenkt.

Bei prophylaktischer Gabe von 1 oder 3 mg/kg Aprindin 5 oder 30 min vor Beginn der Infusion zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der Arrhythmie- und Asystoliedosis.

Tabelle 3: Wirkung von Aprindin auf die Toxizität des Digitoxins am narkotisierten Meerschweinchen

Zeitpunkt der Aprindingabe	Aprindin-dosis (mg/kg)	n	Arrhythmie-dosis (mg/kg)	Asystolie-dosis (mg/kg)	n	Beseitigung von Digitoxin-bedingten Arrhythmien Dauer (min)
--	--	7	0,91 ± 0,11	2,08 ± 0,11	--	--
nach dem Auftreten von Digitoxin-bedingten Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks	1,0	7	1,28 ± 0,16	1,97 ± 0,22	3	24 ± 3,8
	3,0	3	0,57 ± 0,06	1,50 ± 0,08+	1	4
5 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion	1,0	4	1,24 ± 0,33	1,90 ± 0,35	--	--
	3,0	4	0,74 ± 0,05	1,61 ± 0,30	--	--
30 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion	1,0	3	0,91 ± 0,07	1,96 ± 0,48	--	--

+ signifikante Änderung der Digitoxindosis ($p < 0,05$)

Arrhythmie-Dosis = infundierte Digitoxinmenge bis zum Auftreten von Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks

Asystolie-Dosis = infundierte Digitoxinmenge bis zum Auftreten von Kammerstillstand

Angaben als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$.

Disopyramid

In einer Dosis von 1 mg/kg beseitigte Disopyramid bei 3 von 4 Tieren die Digitoxin-bedingten Arrhythmien, ohne dabei die Asystoliedosis des Digitoxins zu beeinflussen (Tab. 4).

Wurde Disopyramid in einer Dosis von 2 mg/kg oder 3 mg/kg nach dem Auftreten einer wechselnden Dauer der Diastole injiziert, so erhöhte sich die Arrhythmiedosis des Glykosids. Die Asystoliedosis wurde nicht beeinflußt.

Bei prophylaktischer Gabe von verschiedenen Disopyramiddosen zwischen 1 und 15 mg/kg 5 min vor Beginn der Digitoxin-infusion war die Arrhythmiedosis nur nach Gabe von 2 mg/kg Disopyramid signifikant erhöht. Die Asystoliedosis wurde nur durch Vorbehandlung mit 15 mg/kg erhöht.

Tabelle 4: Wirkung von Disopyramid auf die Toxizität des Digitoxins am narkotisierten Meerschweinchen

Zeitpunkt der Disopyramid-Gabe	Disopyramid-dosis (mg/kg)	n	Arrhythmie-dosis (mg/kg)	Asystolie-dosis (mg/kg)	n	Beseitigung der Digitoxin-bedingten Arrhythmien Dauer (min)
--	--	7	0,91 ± 0,11	2,08 ± 0,11	--	--
nach dem Auftreten von Digitoxin-bedingten Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks	1,0	4	0,86 ± 0,13	2,30 ± 0,37	3	15,3 ± 11,3
nach dem Auftreten einer Digitoxin-bedingten wechselnden Dauer der Diastole	2,0	3	1,95 ± 0,41+	2,47 ± 0,55	--	--
	3,0	3	1,53 ± 0,44	2,06 ± 0,52	--	--
5 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion	1,0	5	1,02 ± 0,13	2,28 ± 0.43	--	--
	2,0	10	1,74 ± 0,16+	2,28 ± 0,17	--	--
	3,0	8	1,09 ± 0,12	1,89 ± 0,17	--	--
	5,0	4	0,82 ± 0,14	1,71 ± 0,24	--	--
	15,0	3	0,78 ± 0,04	3,35 ± 0,53+	--	--

+ signifikante Änderung der Digitoxin-Dosis ($p < 0,05$)

Arrhythmie-Dosis = infundierte Digitoxinmenge bis zum Auftreten von Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks

Asystolie-Dosis = infundierte Digotosinmenge bis zum Auftreten von Kammerstillstand

Angaben als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$.

Verapamil

Durch Injektion von 1 oder 1,5 mg/kg Verapamil 5 min vor Beginn der Digitoxininfusion wurden sowohl die Arrhythmie- als auch die Asystoliedosis signifikant erhöht, d.h. die Toxizität des Digitoxins wurde vermindert (Tab. 5).

Nach Gabe von 1 mg/kg Verapamil nach Auftreten einer Digitoxin-bedingten wechselnden Dauer der Diastole zeigte sich eine Steigerung der Arrhythmie- und Asystoliedosis des Digitoxins. Dabei war der Effekt auf die Arrhythmiedosis allerdings nicht statistisch signifikant.

Tabelle 5: Wirkung von Verapamil auf die Toxizität des Digitoxins am narkotisierten Meerschweinchen

Zeitpunkt der Verapamil-Gabe	Verapamil-Dosis (mg/kg)	n	Arrhythmie-Dosis (mg/kg)	Asystolie-Dosis (mg/kg)
--	--	7	0,91 ± 0,11	2,08 ± 0,11
5 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion	+) 1 oder 1,5	4	1,34 ± 0,13+	2,98 ± 0,13+
nach dem Auftreten einer Digitoxin-bedingten wechselnden Dauer der Diastole	1,0	6	1,65 ± 0,38	2,80 ± 0,14+

+ signifikante Änderung der Digitoxin-Dosis ($p < 0,05$)

Arrhythmie-Dosis = infundierte Digitoxinmenge bis zum Auftreten von Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks

Asystolie-Dosis = infundierte Digitoxinmenge bis zum Auftreten von Kammerstillstand

Angaben als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$.

+ 3 Tiere erhielten 1 mg/kg, 1 Tier 1,5 mg/kg.

Phenytoin

Wie Tab. 6 zeigt, beseitigte Phenytoin in allen 8 Fällen die Digitoxin-bedingten Arrhythmien für die durchschnittliche Dauer von 12,5 min bei Dosierungen von 20 oder 30 mg/kg. Die Asystoliedosis des Digitoxins blieb dabei unbeeinflußt.

Bei prophylaktischer Gabe 5 min vor Beginn der Digitoxininfusion besaß Phenytoin keine antiarrhythmischen Eigenschaften. Nach Gabe von 30 mg/kg zeigte sich sogar eine signifikante Steigerung der Toxizität des Glykosids.

Tabelle 6: Wirkung von Phenytoin auf die Toxizität des Digitoxins am narkotisierten Meerschweinchen

Zeitpunkt der Phenytoin-Gabe	Phenytoin-Dosis (mg/kg)	n	Arrhythmie-Dosis (mg/kg)	Asystolie-Dosis (mg/kg)	n	Beseitigung der Digitoxin-bedingten Arrhythmien Dauer (min)
--	--	7	0,91 ± 0,11	2,08 ± 0,11	--	--
nach dem Auftreten von Digitoxin-bedingten Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks	20	4	0,93 ± 0,09	2,04 ± 0,22	4	12,8 ± 2,4
	30	4	0,74 ± 0,04	1,95 ± 0,10	4	12,3 ± 1,4
5 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion	20	4	1,08 ± 0,17	2,10 ± 0,35	--	--
	30	4	0,76 ± 0,06	1,45 ± 0,23+	--	--

+ signifikante Änderung der Digitoxin-Dosis ($p < 0,05$)

Arrhythmie-Dosis = infundierte Digitoxinmenge bis zum Auftreten von Extrasystolen bzw. eines AV-Blocks

Asystolie-Dosis = infundierte Digitoxinmenge bis zum Auftreten von Kammerstillstand

Angaben als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$.

b) EKG-Veränderungen nach einmaliger Gabe der Antiarrhythmika

Tab. 7 stellt EKG-Veränderungen dar, die 5 min nach langsamer intravenöser Injektion des Antiarrhythmikums auftraten. Alle untersuchten Substanzen besaßen einen negativ chronotropen Effekt. Die QRS-Dauer wurde in dieser Versuchsanordnung durch kein Antiarrhythmikum signifikant beeinflußt.

Nach Disopyramidgabe zeigte sich eine Verlängerung der P-Dauer bei 3 und 5 mg/kg sowie der QT-Zeit ab 2 mg/kg. Die PQ-Zeit wurde nach Injektion von 3 und 15 mg/kg Disopyramid signifikant verlängert.

Aprindin steigerte in Dosierungen von 1 und 2 mg/kg die P-Dauer und die QT-Zeit. Bei Gabe von 3 mg/kg wurde die PQ-Zeit um durchschnittlich 14 % verlängert.

Verapamil verzögerte in einer Dosis von 1 mg/kg die PQ-Zeit um etwa 18 %.

Phenytoin zeigte eine Zunahme der QT-Zeit nach einer Gabe von 30 mg/kg.

Tabelle 7:

Prozentuale Änderung einiger EKG-Kriterien innerhalb von fünf Minuten nach Antiarrhythmikum-Gabe

Substanz	Dosis (mg/kg)	n	P-Dauer	PQ-Zeit	QRS-Dauer	QT-Zeit	Frequenz
Disopyramid	1	7	+ 6 ± 12	+ 6 ± 4	-11 ± 10	+ 1 ± 3	- 3 ± 2
	2	16	+ 6 ± 5	+ 4 ± 3	+ 9 ± 7	+10 ± 2+	- 5 ± 2+
	3	8	+16 ± 11+	+17 ± 3+	+ 4 ± 17	+17 ± 6+	-11 ± 3+
	5	4	+29 ± 10+	+ 6 ± 6	+13 ± 13	+10 ± 5+	- 8 ± 2+
	15	3	+11 ± 11	+27 ± 6+	+11 ± 22	+27 ± 4+	-17 ± 3+
Verapamil	1	3	+ 2 ± 12	+18 ± 1+	+25 ± 25	- 4 ± 7	-15 ± 3+
Phenytoin	20	5	-10 ± 6	+ 9 ± 6	± 0	+ 2 ± 4	-12 ± 4+
	30	5	0 ± 10	- 4 ± 4	- 5 ± 5	+ 9 ± 5+	-21 ± 3+
Aprindin	1	8	+15 ± 10+	+ 4 ± 4	± 0	+ 7 ± 3+	- 7 ± 2+
	2	2	+33 ± 0+	± 0	+17 ± 17	+12 ± 5+	-11 ± 9+
	3	4	+ 6 ± 6	+14 ± 5+	- 6 ± 6	+ 9 ± 8	- 6 ± 5+

+ signifikante Änderung ($p < 0,05$)

Angaben als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$.

3. Einfluß auf die Na^+-K^+-aktivierte ATPase

Abb. 6 stellt den Einfluß von g-Strophanthin auf die Aktivität der Na^+-K^+-aktivierten ATPase dar. Die Aktivität der Mg^{2+}-aktivierten ATPase wurde in Anwesenheit von 1,267 mM g-Strophanthin bestimmt und von der Gesamtaktivität der Membranfraktion subtrahiert. g-Strophanthin hemmt die Na^+-K^+-aktivierte ATPase konzentrationsabhängig. Die ED_{50} beträgt in dieser Versuchsanordnung 2×10^{-6} M.

Im Gegensatz dazu läßt sich weder mit Aprindin noch mit Disopyramid in Konzentrationen bis 10^{-4} M ein Effekt auf die Na^+-K^+-aktivierte ATPase nachweisen (Kurven A in Abb. 7). In einer weiteren Versuchsanordnung wurde die Aktivität der Na^+-K^+-aktivierten ATPase durch Zugabe von 1,267 mM g-Strophanthin vollständig gehemmt und der Einfluß der beiden Antiarrhythmika auf die Mg^{2+}-aktivierte ATPase bestimmt. Auch hierbei zeigte sich in Konzentrationen bis 10^{-4} M keine Beeinflussung der Enzymaktivität (Kurven B in Abb. 7).

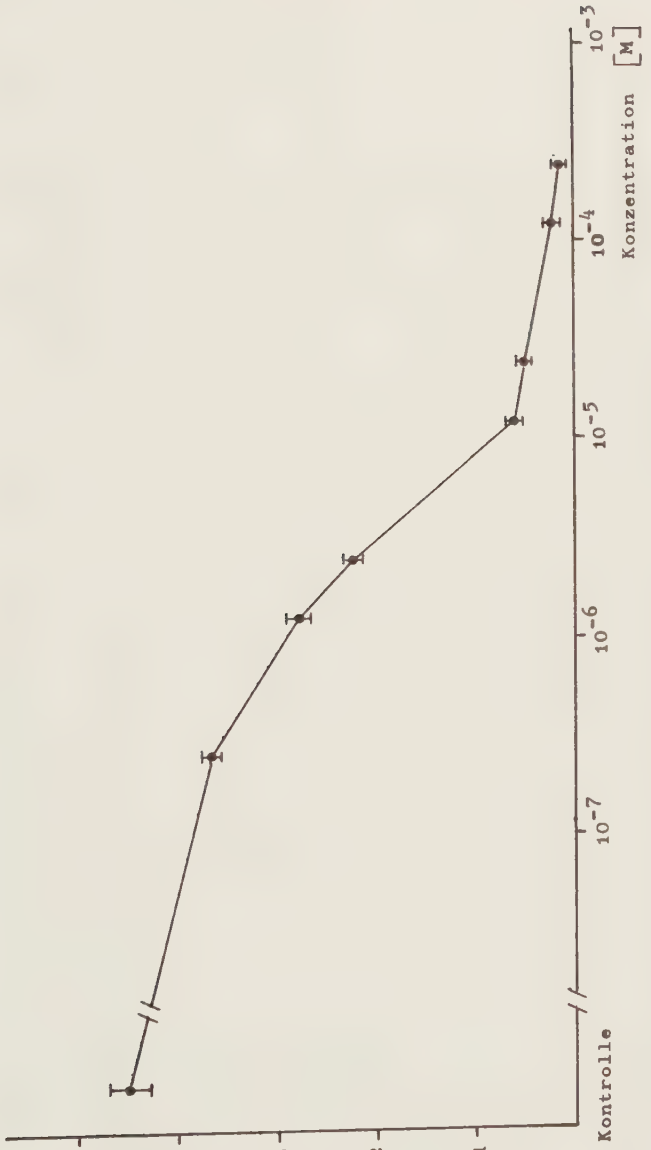


Abb. 6: Einfluß von g-Strophanthin auf die $Na^+ + K^+$-aktivierte ATPase

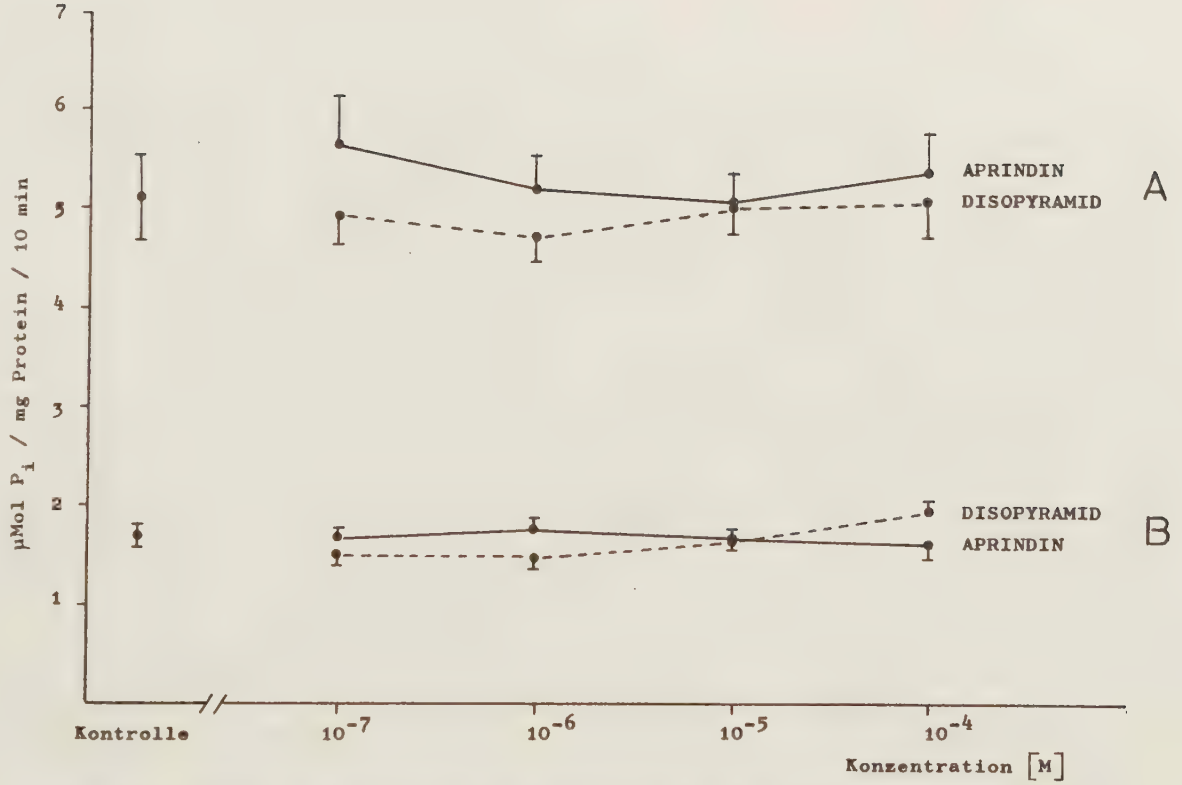


Abb. 7: Einfluß von Disopyramid und Aprindin auf die Na^++K^+-aktivierte ATPase (A) und die Mg^+-aktivierte ATPase (B)

Diskussion

1. Untersuchungen am isolierten Meerschweinchenvorhof

Die Untersuchungen am isolierten Vorhof des Meerschweinchens haben gezeigt, daß die Antiarrhythmika Aprindin, Disopyramid und Lidocain eine Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit bewirken (vergl.Abb. 1). Darunter versteht man nach ROSENBLUETH et al. (76) diejenige Zeitspanne, während der eine Membran nach einer ausgelösten weitergeleiteten Erregung nicht mehr in der Lage ist, eine erneute Erregung fortzuleiten. Bei der Bestimmung am menschlichen Reizleitungssystem mit Hilfe der His-Bündel-Elektrographie wird der funktionellen Refraktärzeit allerdings eine andere Definition zugrunde gelegt. Bei diesen Untersuchungen versteht man darunter das kürzeste erreichbare Intervall zwischen zwei Erregungen des His'schen Bündels oder des Ventrikels, das durch zwei aufeinander folgende Vorhofstimulationen ausgelöst werden kann (46, 83).

DUCHENE-MARULLAZ et al. (22), SPURRELL et al. (89) und SEIPEL et al. (83) beschrieben nach Gabe von Disopyramid in klinischen bzw. tierexperimentellen Untersuchungen ebenfalls eine Zunahme der funktionellen und effektiven Refraktärzeit des Vorhofs, des

AV-Knotens und des His-Purkinje-Systems. BEFELER et al. (3, 4) fanden dagegen am Patienten keinen Einfluß des Disopyramids auf die Refraktärzeit des Vorhofs, während JOSEPHSON et al. (46) eine Abnahme der effektiven Refraktärzeit des AV-Knotens beschrieben. Diese Diskrepanz der klinischen Befunde kann nach SEIPEL et al. (83) möglicherweise auf eine unterschiedliche vegetative Ausgangslage der Patienten zurückgeführt werden, da Disopyramid wie Chinidin (51) eine anticholinerge Wirkung besitzt (MOKLER und van ARMAN, 59).

Nach Gabe von A p r i n d i n fanden REID und VARGHESE (69) ebenfalls am Vorhof sowie am AV-Knoten und am Ventrikelmyokard von narkotisierten Hunden eine Zunahme der Refraktärzeit. NAUMANN d'ALNONCOURT et al. (62) wiesen am Kaninchenvorhof eine Zunahme der funktionellen Refraktärzeit nach. HEEG et al. (39) und STEIGER (90) beobachteten den gleichen Effekt am isolierten Vorhof des Meerschweinchens nach Gabe von L i d o c a i n . ALLEN und ARNOLD (1) fanden in einem Konzentrationsbereich, der dem therapeutischen Plasmaspiegel entspricht (2 - 4 mg/l), keine signifikante Beeinflussung der effektiven Refraktärzeit durch Lidocain an isolierten Purkinje-Fasern des Hundes. Andere Autoren (5, 6, 15, 45, 65, 91, 95) wiesen am Purkinje-System nach Gabe von Lidocain und Aprindin

eine A b n a h m e der Refraktärzeit sowie der Dauer des Aktionspotentials nach, wobei der Quotient aus Refraktärzeit und Dauer des Aktionspotentials zunahm. Dieser Effekt kann ebenso wie eine Verlängerung der Refraktärzeit zur Blockade einer kreisenden Erregung und damit zur Beseitigung von Arrhythmien führen (15).

A p r i n d i n und L i d o c a i n senken die K o n t r a k t i o n s k r a f t des isolierten Vorhofs (vergl. Abb. 2). Dies entspricht den von mehreren Autoren (5, 6, 14, 31, 50, 54, 90) in klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen erhobenen Befunden. Der negativ inotrope Effekt ist wahrscheinlich bedingt entweder durch eine Senkung des Ca^{2+}-Einstroms während der Plateau-Phase des Aktionspotentials (94) oder durch eine verlangsamte Freisetzung des Ca^{2+} aus den intrazellulären Speichern aufgrund der verlangsamten Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials (2, 78).

Nach Gabe von D i s o p y r a m i d zeigte sich am isolierten Meerschweinchenvorhof eine Steigerung der Kontraktionskraft (s. Abb. 2). Dieser Effekt wurde von anderen Autoren allerdings nicht beobachtet (47, 57, 66, 78, 86). Bei mit Reserpin vorbehandelten Tieren war eine negativ inotrope Wirkung nachzuweisen. Die Senkung der Kontraktionskraft war dabei jedoch nur bei der höchsten unter-

suchten Konzentration (114,4 x 10^{-6} M) statistisch signifikant. Die ohne Vorbehandlung beobachtete Zunahme der Kontraktionskraft war daher wahrscheinlich durch eine Ausschüttung von Katecholaminen verursacht worden. In vivo fand sich bisher jedoch kein sympathomimetischer Effekt des Disopyramids (16, 59). Einen positiv inotropen Effekt beschrieben andere Untersucher (33, 36, 71, 102) auch nach Gabe von Spartein, Procainamid sowie von Chinidin.

2. Untersuchungen am narkotisierten Meerschweinchen

CARMELIET und VERDONCK (15) wiesen nach, daß A p r i n d i n den durch Strophanthin erzeugten intrazellulären K^+-Verlust vermindert. Entsprechend beschrieben mehrere Untersucher (27, 28, 31, 49, 50, 53) eine gute Wirksamkeit von Aprindin zur Beseitigung Glykosid-bedingter Arrhythmien.

In eigenen Versuchen zeigte eine prophylaktische Gabe von Aprindin am narkotisierten Meerschweinchen keinen Einfluß auf die Intoxikationserscheinungen des Digitoxins. Wurde das Antiarrhythmikum in einer Dosis von 1 und 3 mg/kg gegeben, so wurden diese nur in vier von 10 Fällen beseitigt. In 6 Fällen führte die Gabe von Aprindin jedoch zum Auftreten eines AV-Blocks III. Grades. Bei einer Dosis von 3 mg/kg Aprindin fand sich sogar eine Abnahme der Asystoliedosis

des Digitoxins. Aprindin allein verursachte im EKG eine Verlängerung der PQ-Zeit sowie der P-Dauer und der QT-Zeit. Verschiedene klinische und experimentelle Untersuchungen lassen ebenfalls auf eine negativ dromotrope Wirkung des Aprindins schließen (12, 35, 53, 69, 81, 84). Als Ursache wird eine Hemmung des schnellen Na^+-Einstroms durch Aprindin diskutiert (15, 27, 95).

Mehrere Autoren haben gezeigt (10, 58, 72, 87), daß sich durch Verapamil Glykosid-bedingte Rhythmusstörungen beseitigen lassen. SINGH und VAUGHAN WILLIAMS (87) beschrieben jedoch nach Vorbehandlung mit Verapamil am Meerschweinchen eine Senkung der Asystoliedosis des Glykosids. Im Gegensatz dazu wurden in eigenen Versuchen sowohl die Arrhythmie- als auch die Asystoliedosis des Glykosids gesteigert, wenn 1 oder 1,5 mg/kg Verapamil 5 min vor Beginn der Digitoxininfusion oder bei Auftreten wechselnder Diastolenzeiten gegeben wurden. Ein AV-Block III. Grades trat nicht auf, obwohl sich 5 min nach Gabe von 1 mg/kg Verapamil allein eine Zunahme der PQ-Zeit um etwa 18 % zeigte (vergl. Tab. 7).

D i s o p y r a m i d verlängerte wie Aprindin die P-Dauer, die PQ-Zeit sowie die QT-Zeit. Dieser negativ dromotrope Effekt entspricht den Befunden mehrerer Autoren (16, 57, 66, 68). Wurde Disopyramid beim Auftreten von Digitoxin-

bedingten Arrhythmien gegeben, so zeigte sich, wie nach Verapamil, kein AV-Block. Als Ursache dafür könnte die anticholinerge Wirkung des Disopyramids (59) infrage kommen. Bei 3 von 4 Tieren beseitigte Disopyramid die Digitoxin-bedingten Arrhythmien. Eine ähnliche Wirkung des Disopyramids wurde von verschiedenen Autoren sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Untersuchungen beobachtet (16, 18, 59, 66, 92). Die Asystoliedosis des Glykosids wurde in dieser Versuchsanordnung jedoch nicht beeinflußt. Die Arrhythmiedosis des Digitoxins ließ sich durch 2 mg/kg Disopyramid steigern, und zwar sowohl bei Gabe 5 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion als auch während des Auftretens wechselnder Diastolie-Zeiten. Dieser Effekt konnte bei höherer Dosierung nicht mehr nachgewiesen werden. Dies steht im Gegensatz zu Untersuchungen von SEKIYA und VAUGHAN WILLIAMS (85) an narkotisierten Meerschweinchen. Eine Steigerung der Asystoliedosis des Glykosids trat erst bei einer Dosis von 15 mg/kg Disopyramid auf. Als Ursache der antiarrhythmischen Wirkung des Disopyramids wird von verschiedenen Autoren (78, 86, 99) ein chinidinähnlicher Wirkungsmechanismus diskutiert.

P h e n y t o i n bewirkte bei prophylaktischer Gabe 5 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion weder eine Steigerung der

Arrhythmie- noch der Asystoliedosis. Dies entspricht den von ZEFT et al. (101) und BOYD und WILLIAMS (9) beschriebenen Ergebnissen, während andere Autoren (40, 42, 80) bei prophylaktischer Gabe eine gute Wirksamkeit des Phenytoins fanden. Wurde das Antiarrhythmikum beim Auftreten von Glykosid-bedingten Arrhythmien gegeben, so konnten diese in allen Fällen beseitigt werden. In klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen fanden mehrere Autoren (37, 41, 56, 60, 101) ähnliche Ergebnisse, während HOLLANDER und SAKAI (42) bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin mit toxischen Glykosiddosen keinen Effekt beobachteten.

Als Ursache für die Wirksamkeit des Phenytoins in der Beseitigung von Glykosid-bedingten Arrhythmien wird von LÜLLMANN und WEBER (56) ein Antagonismus zwischen Phenytoin und den Glykosiden an der Zellmembran diskutiert. Es ist jedoch fraglich, ob es sich dabei um eine Verdrängung des Glykosids von der ATPase handelt (SPAIN und CHIDSEY 88, Übersicht bei SCHWARTZ et al. 79). Außerdem hemmt Phenytoin die efferente Sympathikus-Aktivität, die möglicherweise auch für die Glykosid-bedingten Arrhythmien verantwortlich ist (85, 98).

Im Gegensatz zu den Befunden von LÜLLMANN und WEBER (56) fand sich bei prophylaktischer Gabe von Phenytoin 5 min vor

Beginn der Digitoxininfusion keine Beeinflussung der Asystoliedosis des Glykosids.

3. Einfluß auf die Na^+-K^+-aktivierte ATPase

JUDAH und AHMED (44) beschrieben eine Hemmung der Na^+-K^+-aktivierten ATPase aus Rattenleber durch Chinin (0,3 und 0,5 mM) und Nupercain (0,2 mM). Nach BOND und HUDGKINS (7) besitzt das Lokalanästhetikum Tetracain ebenfalls in Konzentrationen über 1 mM einen hemmenden Effekt auf dieses Enzym. In eigenen Versuchen zeigte sich, daß die Antiarrhythmika Aprindin und Disopyramid in Konzentrationen bis zu 10^{-4} M keinen Effekt auf die Na^+-K^+-aktivierte ATPase sowie auf die Mg^{2+}-abhängige ATPase ausüben. Im Gegensatz dazu bewirkte g-Strophanthin in Übereinstimmung mit den Befunden anderer Autoren (Übersicht bei SCHWARTZ et al., 79) eine dosisabhängige Hemmung der Na^+-K^+-ATPase. Dieser Effekt ist wahrscheinlich die Ursache für das Auftreten von Rhythmusstörungen bei Gabe von toxischen Glykosidkonzentrationen (ZAVECZ und DUTTA, 100, Übersicht bei ROSEN et al. 74 und KAUFMANN 48). Umstritten ist jedoch die Theorie von REPKE und PORTIUS (70), daß der positiv inotrope Effekt der Glykoside auf die Hemmung der Na^+-K^+-ATPase zurückgeführt werden kann (PETERS et al. 67, THOMAS et al. 93).

Zusammenfassung:
==========

1. Am isolierten, elektrisch gereizten Meerschweinchen-vorhof wurde der Einfluß der Antiarrhythmika Aprindin, Disopyramid und Lidocain auf die Kontraktionskraft und die funktionelle Refraktärzeit untersucht. Aprindin und Lidocain senkten die Kontraktionskraft, während Disopyramid einen positiv inotropen Effekt besaß. Da dieser Effekt nach Vorbehandlung mit Reserpin nicht mehr nachzuweisen war, könnte er durch eine Freisetzung von Katecholaminen hervorgerufen worden sein. Alle drei Antiarrhythmika steigerten die funktionelle Refraktärzeit des isolierten Vorhofs. Dabei war Aprindin bereits in geringeren Konzentrationen wirksam als Disopyramid bzw. Lidocain.

2. Am narkotisierten Meerschweinchen wurde untersucht, ob die Antiarrhythmika Aprindin, Disopyramid, Verapamil und Phenytoin Arrhythmien beeinflussen, die durch eine Infusion von Digitoxin hervorgerufen worden waren. Dabei wurde das Antiarrhythmikum entweder prophylaktisch vor Beginn der Infusion, beim Auftreten wechselnder Diastolenzeiten oder bei Extrasystolen bzw. einem AV-Block II. oder III. Grades appliziert.

A p r i n d i n beseitigte in 4 von 10 Fällen die Arrhythmien; in 6 Fällen begünstigte es in Kombination mit dem Glykosid die Entstehung eines AV-Blocks. Eine prophylaktische Gabe von Aprindin vor Beginn der Infusion zeigte keinen Einfluß auf die Toxizität des Digitoxins.

V e r a p a m i l steigerte die Arrhythmie- und Asystoliedosis des Digitoxins bei prophylaktischer Gabe 5 min vor Beginn der Digitoxin-Infusion. Die Applikation von Verapamil nach Auftreten wechselnder Diastolenzeiten senkte sowohl die Arrhythmie- als auch die Asystoliedosis, wobei die Beeinflussung der Arrhythmiedosis allerdings nicht signifikant war.

D i s o p y r a m i d beseitigte die Digitoxinarrhythmien bei 3 von 4 Tieren. Außerdem konnten durch Gabe von Disopyramid, vor Beginn der Digitoxininfusion verabreicht, in einigen Versuchen die Arrhythmiedosis sowie die Asystoliedosis gesteigert werden.

P h e n y t o i n zeigte bei prophylaktischer Anwendung vor Beginn der Digitoxininfusion keine Wirkung. Wenn das Antiarrhythmikum beim Auftreten von Arrhythmien gegeben

wurde, so konnten diese in allen Fällen beseitigt werden, ohne daß allerdings die Asystoliedosis beeinflußt wurde.

3. Die durch Na^+ und K^+ aktivierbare und durch g-Strophanthin hemmbare Membran-ATPase aus Meerschweinchenniere wurde durch Aprindin und Disopyramid in Konzentrationen bis zu 10^{-4} M nicht beeinflußt.

Literaturverzeichnis

1. ALLEN, J.D., ARNOLD, J.M.O.: Comparison of the effects of mexiletine, lignocaine and procainamide on canine purkinje fibres. J. Physiol. 236, 26P (1974).

2. BALZER, H.: The effect of quinidine and drugs with quinidine-like action (propranolol, verapamil and tetracaine) on the calcium transport system in isolated sarcoplasmic reticulum vesicles of rabbit skeletal muscle. Arch. Exp. Path. Pharmak. 274, 256 (1972).

3. BEFELER, B.: Electrophysiology of Norpace (Part II) Angiology, 26, suppl., 116 (1975).

4. BEFELER, B., CASTELLANOS, A., WELLS, D.E., VAGUEIRO, M.C., YEH, B.K., MYERBURG, R.J.: Electrophysiologic effects of disopyramid - a new antiarrhythmic agent. Am. J. Cardiol. 31, 119 (1973).

5. BLEIFELD, W.: Side effects of antiarrhythmic drugs. Arch. Exp. Path. Pharmak. 269, 282 (1971).

6. BLEIFELD, W., MERX, W., EFFERT, S.: Klinische Pharmakologie und Nebenwirkungen einiger Antiarrhythmika. Dtsch. Med. Wschr. 96, 671 (1971).

7. BOND, G.H., HUDGKINS,P.M.: Inhibition of ATPase activity in human red cell membranes by tetracaine. Biochem. Pharmacol. 25, 267 (1976).

8. BORSCH-GALETKE, E., DRANSFELD, H., GREEFF, K.: Specific activity and sensitivity to strophanthin of the $Na^+ + K^+$-activated ATPase in rats and guinea-pigs with hypoadrenalism. Arch. Exp. Path. Pharmak. 274, 74 (1972).

9. BOYD, D.L., WILLIAMS, J.F.: The effect of DPH (Dilantin) on the positive inotropic action of ouabain. Am. J. Cardiol. 23, 712 (1969).

10. BRAGA, P.C., FERRI, S., MAGNONI, V., ROMANO, A.: The interaction of verapamil with proscillaridin A on the heart rhythm and contractile force. Arch. Exp. Path. Pharmak., 269, 443 (1971).

11. BRANDES, J. W., SCHNITZ-MOORMANN, P., LEHMANN, F.G., MARTINI, G.A.: Gelbsucht nach Aprindin. Dtsch. Med. Wschr. 101, 111 (1976)

12. BREITHARDT, G., GLEICHMANN, U., SEIPEL, L., LOOGEN, F.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen oral wirksamen Antiarrhythmikum (Aprindin). Z. Kardiol. 63, 435 (1974).

13. BREITHARDT, G., GLEICHMANN, U., SEIPEL, L.: Orale antiarrhythmische Langzeitbehandlung mit Aprindine (AC 1802). Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 1001 (1973).

14. BRUTSAERT, D.L.: Effects of Aprindine on myocardial contractility. Acta Cardiol., suppl. 18, 91 (1974).

15. CARMELIET, E., VERDONCK, F.: Effects on Aprindine and Lidocaine on transmembrane potentials and radioactive K-efflux in different cardiac tissues. Acta Cardiol., suppl. 18, 73 (1974).

16. DEAN, R.R.: The pharmacology of Norpace. Angiology, 26, suppl. 67 (1975).

17. DEAN, R.R., FERGUSON, D.M.: Effects of Disopyramide on the AV conduction system. Arch. Int. Pharmacodyn. 190, 183 (1971).

18. DESRUELLES, J., GERARD, A.: Résultats à distance du traitement des troubles du rythme par le disopyramide. Arch. Mal. Coeur 63, 182 (1970).

19. DIEDERICH, K.W., HERZOG, S., TIELSCH, J.: Diphenylhydantoin: Ein Wirkungsvergleich an der gesunden und der digitalisvergifteten Katze. Basic Res. Cardiol. 69, 289 (1974).

20. DREIFUS, L.S.: The electrophysiology of Norpace (Part I). Angiology 26, suppl., 111 (1975).

21. DREIFUS, L.S., FILIP, Z., SEXTON, D.M., WATANABE, Y.: Electrophysiological and clinical effects of a new antiarrhythmic agent: Disopyramide. Am. J. Cardiol. 31, 129 (1973).

22. DUCHÊNE-MARULIAZ, P., LAPALUS, P., LAVARENNE, J., COMBRE, A.: Comparaison des effects de la quinidine, de la diphényl-hydantoine du chien narcosé. Arch. Int. Pharmacodyn. 211, 150 (1974).

23. VAN DURME, J.P., BOGAERT, M.G., ROSSEEL, M.T.: Therapeutic effectiveness and plasma levels of Aprindine, a new antidysrhythmic drug. Europ. J. Clin. Pharmacol. 7, 343 (1974).

24. FASOLA, A.F., CARMICHAEL, R.: The pharmacology and clinical evaluation of Aprindine, a new antiarrhythmic agent. Acta Cardiol. suppl. 18, 317 (1974).

25. FERRIER, G.R., MOE, G.K.: Effect of calcium on Acetyl-strophantidin-induced transient depolarizations in canine Purkinje tissues. Circ. Res. 33, 508 (1973).

26. FISKE, C.H., SUBBAROW: Y.: The colorimetric determination of phosphorus. J. Biol. Chem. 66, 375 (1925).

27. FOSTER, P.R., KING, R.M., NICOLL, A.D., ZIPES, D.P.: Suppression of Ouabain-induced ventricular rhythms with Aprin-dine-HCl: A comparison with other antiarrhythmic agents. Circulation 53, 315 (1976).

28. FOSTER, P.R., ZIPES, D.P., KING, R.M., NICOLL, A.D., FASOLA, A.F.: Suppression of Ouabain-induced arrhythmias with Aprindine-HCl. Clin. Res. 22, 595A, (1974).

29. FREYLAND, M.D., STEFFEL, D., HILGER, H.H.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antiarrhythmikum Aprindin anhand von Langzeit-Trendanalysen. Dtsch. Med. Wschr. 100, 1764 (1975).

30. GEORGES, A., GERIN, Y., GHYS, A., DENEF, J., HEUKER, H., LABAR, N.: Toxicological study of Aprindine. Arzneim.Forsch. 23, 519 (1973).

31. GEORGES, A., HOSSLET, A., DUVERNAY, G.: Pharmacological evaluation of Aprindine (AC 1802), a new antiarrhythmic agent. Acta Cardiol. 28, 166 (1973).

32. GOVIER, W.C.: The mechanism of the atrial refractory period change produced by ouabain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 148, 100 (1965).

33. GRAHAM, J.D., CHANDLER, B.M.: The effects of Lidocaine, Propranolol, Procaine Amide, and Bretylium Tosylate on the contractility of isolated cat papillary muscles. Can. J. Physiol. Pharmacol. 51, 763 (1973).

34. GRANIER, J.: Un nouvel antiarythmique: le disopyramide Presse Méd. 76, 1605 (1968).

35. GREENSPAN, K., STEINBERG, M., HOLLAND, D., FREEMAN, A.R.: Electropharmacologic and antiarrhythmic effects of Aprindine on canine cardiac Purkinje tissue. Pharmacologist 15, 193 (1973).

36. GREVE, J., HEEG, E.: The influence of Ajmaline and N-alkylated derivatives on functional refractory period and contractility of isolated heart muscle preparations. Arch. Exp. Path. Pharmak. 287, suppl. R31 (1975).

37. HANSEN, H.W., MARQUORT, B., PELZ, W.: Anwendungstechnik und Therapieergebnisse mit einem Phenytoin-Infusionskonzentrat. Dtsch. Med. Wschr. 99 , 1961 (1974).

38. HARTEL, G., LOUHIJA, A., KONTTINEN, A.: Disopyramide in the prevention of recurrence of atrial fibrillation after electroconversion. Clin. Pharmacol. Ther. 15 , 551 (1974).

39. HEEG, E., REUTER, N., STEIGER, H.: Der Einfluß antiarrhythmisch wirksamer Substanzen auf Refraktärzeit und Kontraktionskraft von Meerschweinchen-Vorhöfen. Arch. Exp. Path. Pharmak. 264, 244 (1969).

40. HELFANT, R.H., SCHERLAG, B.J., DAMATO, A.N.: Protection from digitalis toxicity with the prophylactic use of DPH Sodium. Circulation 36, 119 (1967).

41. HILMI, K.I., REGAN, T.J.: Relative effectiveness of antiarrhythmic drugs in treatment of digitalis-induced ventricular tachycardia. Am. Heart J. 76, 365 (1968).

42. HOLLANDER, P.B., SAKAI, K.K.: The effect of combinations of diphenylhydantoin and ouabain on the transmembrane potential and developed tension of guinea-pig ventricle. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 209, 172 (1974).

43. JENNINGS, G., JONES, M.B.S., BESTERMAN, E.M.M., MODEL, D.G., TURNER, P.P., KIDNER, P.H.: Oral Disopyramide in prophylaxis of arrhythmias following myocardial infarction. Lancet 1, (7950), 51 (1976).

44. JUDAH, J.D., AHMED, K.: Inhibitors of transport and cation activated ATPases. J. Cell. Comp. Physiol. 64, 335 (1964).

45. JOSEPHSON, M.E., CARACTA, A.R., LAU, S.H., GALLAGHER, J.J., DAMATO, A.N.: Effects of Lidocaine on refractory periods in man. Am. Heart J. 84, 778 (1972).

46. JOSEPHSON, M.E., CARACTA, A.R., LAU, S.H., GALLAGHER, J.J., DAMATO, A.N.: Electrophysiological evaluation of disopyramide in man. Am. Heart J. 86, 771 (1973).

47. KATZ, M.J., MEYER, C.E., EL-ETR, A., SLODKI, S.J.: Clinical evaluation of a new antiarrhythmic agent, SC 7031. Curr. Ther. Res. 5, 343 (1963).

48. KAUFMANN, G.: Digitalis-bedingte Arrhythmien und Diphenylhydantoin. Verlag Hans Huber, Bern, 1972.

49. KESTELOOT, H.: Anti-arrhythmic treatment with Aprindine. Acta Cardiol. suppl. 18, 303 (1974).

50. KESTELOOT, H., v. MIEGHEM, W., De GEEST, H.: Aprindine (AC 1802), a new anti-arrhythmic drug. Acta Cardiol. 28, 145 (1973).

51. KRAUPP, O.: Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhythmik, Dynamik und Durchblutung des Herzens. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Hrsg. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Bibliograph. Institut, Mannheim, 1. Auflage, 1975.

52. KRIKLER, D.: Verapamil in cardiology. Eur. J. Cardiol. 2, 3 (1974).

53. KROLL, D.A., LUCCHESI, B.R.: Antiarrhythmic and antifibrillatory properties of Aprindine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 194, 427 (1975).

54. LANGSLET, A., GRINI JOHANSEN, W., RYG, M., SKOMEDAL, T., Øye, I.: Effects of Dibenzepine and Imipramine on the isolated heart. Eur. J. Pharmacol. 14, 333 (1971).

55. v. LEEUWEN, R.: Agranulocytose tijdens het gebruik van aprindine. Nerderl. Tijdschr. Geneesk. 120, 1549 (1976).

56. LÜLLMANN, H., WEBER, R.: Über die Wirkung von Phenytoin auf Digitalis-bedingte Arrhythmien. Ärztl. Forsch. 22, 49 (1968).

57. MATHUR, P.P.: Cardiovascular effects of a newer antiarrhythmic agent, Disopyramide Phosphate. Am. Heart J. 84, 764 (1972).

58. MELVILLE, K.I., SHISTER, H.E., HUQ, S.: Iproveratril: Experimental data on coronary dilatation and antiarrhythmic action. Canad. Med. Ass. J. 90, 761 (1964).

59. MOKLER, C.M., van ARMAN, C.G.: Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, γ-diisopropylamino-(2-pyridyl-)butyramid (SC 7031). J. Pharmacol. Exp. Ther. 136, 114 (1962).

60. MOSEY, L., TYLER, M.D.: The effect of DPH Sodium (Dilantin), Procaine Hydrochloride, Procaine Amide Hydrochloride upon Ouabain-induced ventricular tachycardia in unanesthetized dogs. Circulation 10, 65 (1954).

61. MURPHY, P.J.: Metabolic pathways of Aprindine. Acta Cardiol. suppl. 18, 131 (1974).

62. NAUMANN d'Alnoncourt, C, STEINBECK, G., LÜDERITZ, B.: Der Einfluß von Aprindin auf elektrophysiologische Parameter des spontan schlagenden Vorhof-Präparats. Herz/Kreisl. 8, 531 (1976).

63. NEUSS, H., SCHULZE, V., SCHLEPPER, M.: Beeinflussung der Leitungseigenschaften akzessorischer AV-Verbindungen durch Aprindin. Herz/Kreisl. 6, 476 (1974).

64. NIEDERBERGER, M., GASIC, S., HABER, P.: Wirkung von Aprindine auf Extrasystolie und Hämodynamik im Arbeitsversuch. Z. Kardiol. suppl. 2, 85 (1975).

65. OBAYASHI, K., HAYAKAWA, H., MANDEL, W.J.: Interrelationships between external potassium concentration and Lidocaine: Effects on canine Purkinje Fiber. Am. Heart J. 89, 221 (1975).

66. PERRIN, A., LOIRE, R., RONDELET, J.: Action de la disopyramide dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. Cahiers méd. lyonnais 14, 1487 (1968).

67. PETERS, T., RABEN, R.-H., WASSERMANN, O.: Evidence for a dissociation between positive inotropic effect and inhibition of the Na^+ - K^+-ATPase by Ouabain, Cassaine and their alkylating derivatives. Eur. J. Pharmacol. 26, 166 (1974).

68. RANNEY, R.E., DEAN, R.R., KARIM, A., RADZIALOWSKI, F.M.: Disopyramide Phosphate: Pharmacokinetic and pharmacologic relationships of a new antiarrhythmic agent. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 191, 162 (1971).

69. REID, P.R., VARGHESE, P.J.: Electropharmacology of Aprindine HCl. Circulation 50, suppl. 3, 200 (1974).

70. REPKE, K., PORTIUS, H.J.: Über die Identität der Ionenpumpen-ATPase in der Zellmembran des Herzmuskels mit einem Digitalis-Rezeptorenenzym. Experientia (Basel) 19, 452 (1963).

71. REUTER, N.: Pharmakologische Untersuchung über die Wirkung einiger Antiarrhythmika auf Refraktärzeit und Kontraktionskraft des Herzmuskels. Dissertation, Düsseldorf(1969)

72. RODRIGUES-PEREIRA, E., VIANA, A.P.: The actions of Verapamil on experimental arrhythmias. Arzneim.-Forsch. 18, 175 (1968).

73. ROSEN, M.R., HOFFMAN, B.F., WIT, A.L.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. V. Cardiac antiarrhythmic effects of Lidocaine. Am. Heart J. 89, 526 (1975).

74. ROSEN, M.R., WIT, A.L., HOFFMAN, B.F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IV. Cardiac antiarrhythmic and toxic effects of Digitalis. Am. Heart J. 89, 391 (1975).

75. ROSEN, M.R., WIT, A.L., HOFFMAN, B.F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VI. Cardiac effects of Verapamil. Am. Heart J. 89, 665 (1975).

76. ROSENBLUETH, A., ALARIS, J., MANDOKI, J.: The functional refractory period of axons. J. Cell. Comp. Physiol. 33, S405 (1949).

77. RULLIÈRE, R., DELEPIERRE, F.: La réduction des fibrillations auriculaires par le disopyramide. Coeur Med. interne, 11, 581 (1972).

78. SCHOLZ, H.: Disopyramid-phosphat: Elektrophysiologische und inotrope Wirkungen am Katzenpapillarmuskel im Vergleich mit Chinidin. Arzneim.-Forsch. 26, 469 (1976).

79. SCHWARTZ, A., LINDENMEYER. G.E., ALLEN, J.C.: The sodium-potassium adenosine triphosphatase: Pharmacological, physiological and biochemical aspects. Pharmacol. Rev. 27, 3 (1975).

80. SCRIABINE, A., KOSTIS, J., NIGRI, A., BELLETT, S., MORGAN, G., RIVAL, J.: Some aspects of interaction between DPH and Dogoxin by simultaneous administration to dogs. Toxicol. appl. Pharmacol. 17, 708 (1970).

81. SEIPEL, L., BOTH, A., BREITHARDT, G., GLEICHMANN, U., LOOGEN, F.: Action of antiarrhythmic drugs on His bundle electrogram and sinus node function. Acta Cardiol. suppl. 18, 251 (1974).

82. SEIPEL, L., BOTH, A., BREITHARDT, G., LOOGEN, F.: Die Wirkung neuer Antiarrhythmika (Aprindin, Propafenon, CI661) auf die intrakardiale Erregungsleitung und die Sinusknoten-Automatie beim Menschen. In: L. Seipel, F. Loogen, A. Both: His-Bündel-Elektrokardiographie, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1975.

83. SEIPEL, L., BREITHARDT, G., BOTH, A., LOOGEN, F.: Elektrophysiologische Effekte der Antiarrhythmika Disopyramid und Propafenon auf das menschliche RLS. Z. Kardiol. 64, 731 (1975).

84. SEIPEL, L., GLEICHMANN, U.: Die Wirkung des Antiarrhythmikums Aprindin (AC 1802) auf Erregungsleitung und Spontanautomatie des menschlichen Herzens. Z. Kardiol. 63, 426 (1974).

85. SEKIYA, A., VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The effects of Pronethalol, Dichloroisoprenaline and Disopyramide on the toxicity to the heart of Ouabain and anaesthetics. Brit. J. Pharmacol. 21, 462 (1963).

86. SEKIYA, A., VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: A comparison of the anti-fibrillatory actions and effects on intracellular cardiac potentials of Pronethalol, Disopyramide and Quinidine. Brit. J. Pharmacol. 21, 473 (1963).

87. SINGH, B.N., VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: A fourth class of anti-dysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials, and on other features of cardiac function. Cardiovasc. Res. 6, 109 (1972).

88. SPAIN, R.C., CHIDSEY, C.A.: Myocardial Na/K adenosine triphosphatase activity during reversal of ouabain toxicity with diphenylhydantoin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, 594 (1971).

89. SPURRELL, R.A.J., THORBURN, C.W., CAMM, J., SOWTON, E., DENCHAR, D.C.: Effects of disopyramide on electrophysiological properties of specialized conduction system in man and on accessory atrioventricular pathway in Wolff-Parkinson-White syndrome. Brit. Heart J. 37, 861 (1975).

90. STEIGER, H.: Über die Wirkung verschiedener Antiarrhythmika auf Refraktärzeit und Kontraktilität des isolierten Vorhofpräparats von Meerschweinchen. Dissertation, Düsseldorf(1971)

91. STEINBERG, M.I., GREENSPAN, K.: Intracellular electrophysiological alterations in cardiac conduction tissue induced by Aprindine and Lignocaine. Cardiovasc. Res.10, 236 (1976).

92. SZEKERES, L., PAPP, G.J.: Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1971.

93. THOMAS, R.E., ROTH-SCHLECHTER, B., OKITA, G.T.: Synthesis and positive inotropic effect of strophanthidol-3-bromo-acetate-19-H^3. J. Med. Chem. 13, 357 (1970).

94. TRITTHART, H., FLECKENSTEIN, B., FLECKENSTEIN, A.: Some fundamental actions of antiarrhythmic drugs on the excitability and the contractility of single myocardial fibres. Arch. Exp. Path. Pharmak. 269, 212 (1971).

95. VERDONCK, F., VEREECKE, J., VLEUGELS, A.: Electrophysiological effects of Aprindine on isolated heart preparations. Eur.J. Pharmacol. 26, 338 (1974).

96. VISMARA, L.A., MASON, D.T., AMSTERDAM, E.A.: Disopyramide Phosphate: Clinical efficiacy of a new oral antiarrhythmic drug. Clin. Pharmacol. Ther. 16, 330 (1974).

97. WIT, A.L., ROSEN, M.R., HOFFMAN, B.F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VIII. Cardiac effects of Diphenylhydantoin. A. Am. Heart J. 90, 265 (1975).

98. WIT, A.L., ROSEN, M.R., HOFFMAN, B.F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VIII. Cardiac effects of Diphenylhydantoin. B. Am. Heart J. 90, 397 (1975).

99. YEH, B.K., SUNG, P.K., SCHERLAG, B.J.: Effects of disopyramide on electrophysiological and mechanical properties of the heart. J. Pharm. Sci. 62, 1924 (1973).

100. ZAVECZ, J.H., DUTTA, S.: The relationship between Na^+, K^+-ATPase inhibition and cardiac glycoside-induced arrhythmias in dogs. Arch. Exp. Path. Pharmak. 297, 91 (1977).

101. ZEFT, H.J., WHALEN, R.E., MORRIS, J.J., RUMMO, N.J., McINTOSH, H.D.: Prophylaxis versus treatment of Acetystrophantidin intoxication. Am. Heart J. 77, 237 (1970).

102. ZETLER, G., STRUBELT, O.: Actions of antiarrhythmic drugs on refratory period and contractility of isolated rat and guinea-pig atria. Arch. Exp. Path. Pharmak. 271, 335 (1971).

103. Mitteilung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft Dtsch. Ärztebl. 73, 2419 (1976).

Herrn Prof. Dr. med. K. Greeff und Herrn Prof. Dr. med. K. Wirth danke ich für die Anregung und Hilfe bei den experimentellen Untersuchungen und den Auswertungen der Ergebnisse.

Lebenslauf

Geboren wurde ich, Bernd Franz Rosenkranz, am 22.3.1954, in Rheydt, als Sohn des Chemikers Hermann Rosenkranz und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr. Maria Rosenkranz, geb. Hötter.

Die Volksschule besuchte ich von 1960 bis 1964 in Rheydt; anschließend wurde ich im Städtischen Gymnasium, Rheydt-Odenkirchen (Neusprachlicher Zweig), eingeschult, wo ich 1972 die Reifeprüfung ablegte. Seit dem Wintersemester 1972/73 studiere ich Medizin an der Universität Düsseldorf. Im August 1974 bestand ich das Physikum, August 1975 den Ersten Abschnitt und August 1977 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Seit Oktober 1977 absolviere ich das Praktische Jahr im Lukas-Krankenhaus, Neuß.

Fotodruck Mainz, 5100 Aachen, Neupforte 13, Nähe Markt, Telefon (02 41) 2 73 05